

ESTUDIO QSAR DE LA ACTIVIDAD DE CAPTACIÓN DE RADICALES DPPH DE DI(HETERO)ARILAMINAS DERIVADOS DE BENZO[*B*]TIOFENOS, HALOFENOLES Y ANÁLOGOS DE ACIDO CAFEICO

Andrew G. Mercader^{a,b}, Pablo R. Duchowicz^a, Adam Lee^c, Alicia B. Pomilio^b y Eduardo A. Castro^a

^aInstituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, UNLP, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, Sucursal 4, C.C. 16, 1900 La Plata, Argentina

^bIBIMOL (ex PRALIB) (CONICET, UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina.

E-mail: mercaderandrew@gmail.com

^cDepartment of Chemistry, Durham University, Durham

Introducción

Es conocido que los radicales libres (RL) tienen un rol importante en muchas condiciones fisiológicas y patológicas^[1]. Su exceso causado por un desbalance, entre su creación y su neutralización (o captación), puede llevar a diferentes enfermedades^[2].

Entendiendo la acción de los RL y su mecanismo de propagación *in vivo*, se podría reducir el daño y costo de tratamiento asociado^[3].

El esqueleto de diarilamina y de benzo[*b*]tiofeno^[4] están presentes en numerosos compuestos biológicamente activos.

Los bromofenoles, frecuentemente aislados de diferentes algas marinas, ascidias y esponjas, han atraído mucho interés debido a su amplio espectro de bioactividades incluyendo: actividad antioxidante, antitrombótica, antimicrobiana, antiinflamatoria, inhibición de enzimas, citotoxicidad y disuasión de alimentación^[5].

La función fisiológica del ácido cafeico y sus análogos, ha atraído mucha atención a diversos grupos de investigación durante los últimos años. Los compuestos son conocidos por tener propiedades antibacterianas, antivirales, antiinflamatorias, antiateroscleróticas, antioxidantes, antiproliferativas, citotóxicas, inmunoestimulantes, neuroprotectoras y fungicidas. Estas propiedades están asociadas con sus funciones como antioxidantes e inhibidores de enzimas, o con su actividad en receptores específicos^[6, 7].

Recientemente, se publicó un estudio QSAR de la actividad de captación de radicales libres derivados de la di(hetero)arilamina de benzo[*b*]tiofenos utilizando un análisis de correlación de a pares como metodología de selección de descriptores^[8].

El objetivo principal del presente trabajo es desarrollar un modelo para la predicción de la actividad de captación de RL utilizando un conjunto de datos mayor al anteriormente reportado, a fin de alcanzar un modelo más amplio y general.

Metodología

Se calcularon 1327 descriptores moleculares mediante el programa e-Dragon^[9] pertenecientes a diferentes familias de variables. Los descriptores dependientes de la geometría tridimensional fueron obtenidos optimizando las estructuras usando el método semiempírico AM1 (Austin Method 1), disponible del programa Hyperchem^[10]. El gradiente de convergencia empleado fue 0,01 kcal.Å⁻¹; para los cálculos se usó Matlab 5.0^[11].

Es sabido que cada uno de estos descriptores moleculares es capaz de contribuir en cierto grado a la propiedad estudiada. La selección de un conjunto reducido de descriptores para establecer un modelo de la propiedad estudiada minimizando su desviación estándar (*S*), no es una tarea trivial. En el presente trabajo se ha recurrido al ERM^[12], una técnica eficiente propuesta recientemente en nuestro grupo, que requiere realizar un número mucho menor de cálculos que una búsqueda exhaustiva, dando mejores resultados que los ampliamente reconocidos Algoritmos Genéticos^[13].

Con la idea de establecer el poder predictivo de las relaciones encontradas, se practicaron dos clases de validaciones cruzadas^[14] y una validación externa.

Resultados

Mediante el método ERM se buscaron los descriptores que mejor se relacionan con la actividad de captación de radicales, expresada como $-\log IC_{50}$ (concentración en mol/l necesaria para disminuir en 50% la absorbancia del radical DPPH• a 517 nm). El mejor modelo encontrado para este estudio corresponde al caso de 4 descriptores moleculares seleccionados entre las 1327 variables.

$$\begin{aligned}
 -\log IC_{50} = & 31,5327(\pm 2) - 1,1331(\pm 0,2)MATS6v + 2,4862(\pm 0,2)MATS5e \\
 & + 1,021(\pm 0,1)EEig15x - 7,0408(\pm 0,6)BEHv1 \quad (1) \\
 N = & 38; R = 0,94; S = 0,20; FIT = 4,42; p < 10^{-5} \\
 R_{loo} = & 0,91; S_{loo} = 0,24; R_{l-12\%-o} = 0,83; S_{l-12\%-o} = 0,33 \\
 RMSE_{TS} = & 0,36
 \end{aligned}$$

donde el error absoluto de los coeficientes de regresión está indicado entre paréntesis; *p* es la significancia del modelo, *FIT* la función de Kubinyi^[15], *loo* y *l-12%-o* los resultados de la validaciones cruzadas; y *RMSE_{TS}* es la raíz cuadrada del error medio cuadrático para la validación externa, realizada con 14 sustancias adicionales.

La estandarización de los coeficientes de regresión de la Ecuación (1) permite ordenar según su importancia a los descriptores moleculares:

$$BEHv1(1,1406) > MATS5e(0,8503) > EEig15x(0,6411) > MATS6v(0,502) \quad (2)$$

donde el valor absoluto de los coeficientes estandarizados se muestra entre paréntesis.

Conclusiones

El modelo mostró una buena capacidad predictiva establecida por las validaciones teóricas y externa. El análisis de los descriptores usados en el modelo sugiere que la actividad depende de los volúmenes atómicos de van der Waals y electronegatividad de los átomos en las moléculas. Dado que ninguno de los descriptores dependen de la conformación de la molécula, es posible argumentar que la actividad de captación de radicales libres de la presente serie de compuestos carece de una dependencia significativa frente a cambios conformacionales. El modelo encontrado es de gran utilidad ya que permite la predicción de la actividad antes de su medida; según los parámetros de validación dichas predicciones deberían ser cercanas a los valores experimentales.

Agradecimientos

Se agradece a: CONICET (PIP0151); IBIMOL (ex PRALIB) (CONICET, UBA); e INIFTA (CONICET, UNLP).

Referencias

- [1] G. Vendemiale, I. Grattagliano, E. Altomare *Int J Clin Lab Res.* **1999**, 29, 49-55.
- [2] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, J. Telser *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, 39, 44-84.
- [3] S. Son, B. A. Lewis *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 468-472.
- [4] E. Campaigne *Comprehensive Heterocyclic Chemistry.* **1984**, 4, 863-934.
- [5] W. L. Popplewell, P. T. Northcote *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6814-6817.
- [6] S. Beyza Öztürk Sarıkaya, İ. Gülçin, C. T. Supuran *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 75, 515-520.
- [7] C.-M. Ma, T. Abe, T. Komiyama, W. Wang, M. Hattori, M. Daneshtalab *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7009-7014.
- [8] R. M. V. Abreu, I. C. F. R. Ferreira, M. J. R. P. Queiroz *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1952-1958.
- [9] VCCLAB in Virtual Computational Chemistry Laboratory, Vol. (Ed.^Eds.: Editor), City, **2005**.
- [10] HYPERCHEM. 6.03 (Hypercube) <http://www.hyper.com>.
- [11] Matlab. 5.0 The MathWorks Inc. <http://www.mathworks.com/>.
- [12] A. G. Mercader, P. R. Duchowicz, F. M. Fernandez, E. A. Castro *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2008**, 92, 138-144.
- [13] A. G. Mercader, P. R. Duchowicz, F. M. Fernández, E. A. Castro *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, 50, 1542-1548.
- [14] D. M. Hawkins, S. C. Basak, D. Mills *J. Chem. Inf. Model.* **2003**, 43, 579-586.
- [15] H. Kubinyi *QSAR Comb. Sci.* **1994**, 13, 393-401.